



Anticuerpo monoclonal humano de IgG1 λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). El belimumab bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. No se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

USO CLÍNICO

- Tratamiento adyuvante en pacientes de ≥ 5 años con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar (**A**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Pauta de administración:

- El régimen posológico recomendado para niños de ≥ 5 años es 10 mg/kg en los días 0, 14, 28, y a intervalos de 4 semanas a partir de entonces.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de belimumab en niños menores de 5 años. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal:

El belimumab ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES con insuficiencia renal.

En base a la información disponible, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la ausencia de datos.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran un ajuste de dosis.

Administración:

Perfusión intravenosa durante 1 hora (no administrar en bolo).

Antes de la perfusión puede administrarse como premedicación un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético.

La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión.

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones graves relacionadas con la perfusión y que pueden poner en riesgo la vida del paciente, por lo que estos deben permanecer bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos tras la administración de las dos primeras perfusiones, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de una reacción de inicio tardío.

Preparación:

La reconstitución y dilución para su administración deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

Reconstitución:

- Dejar el vial entre 10 y 15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C).
- El vial monodosis de 120 mg se reconstituye con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables (API) y el de 400 mg con 4,8 ml de API. Se obtiene una concentración final de 80 mg/ml de belimumab.
- Remover suavemente el vial durante 60 segundos. Cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. No agitar. Puede tardar hasta 30 minutos.
- Una vez que se complete la reconstitución, la solución debe ser opalescente y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Pueden aparecer pequeñas burbujas de aire.

Dilución:

- El medicamento reconstituido se diluye hasta 250 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o Ringer Lactato solución para inyección. Para pacientes cuyo peso corporal sea menor o igual a 40 kg, se pueden utilizar bolsas de perfusión con 100 ml de estos diluyentes, siempre que la concentración resultante de belimumab en la bolsa de perfusión no exceda los 4 mg/ml.
- Las soluciones intravenosas de glucosa al 5% son incompatibles con belimumab.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES

El belimumab no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes pediátricos, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Uso concomitante con tratamientos que actúan sobre la célula B o ciclofosfamida:

El belimumab no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos que actúan sobre la célula B o con ciclofosfamida intravenosa por lo que se debe tener precaución si se administra de forma concomitante.

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad:

Puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión que pueden ser graves y mortales. En el caso de una reacción grave, la administración debe interrumpirse y administrarse un tratamiento médico adecuado. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las primeras dos perfusiones; sin embargo, debe tenerse en cuenta el riesgo en cada perfusión administrada.

Infecciones:

El belimumab podría aumentar el riesgo de desarrollar infecciones en niños con lupus, incluyendo infecciones oportunistas, y los niños más pequeños pueden tener un mayor riesgo. Se debe considerar cuidadosamente la interrupción de Belimumab hasta que la infección se resuelva. Se desconoce el riesgo de utilizar Belimumab en pacientes con tuberculosis activa o latente.

Depresión e ideación suicida:

En estudios controlados por vía intravenosa y subcutánea, se han notificado trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidios) de manera más frecuente en pacientes que recibían Belimumab.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con LES tratados con belimumab.

Inmunización:

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que Belimumab, ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas de virus vivos a pacientes que recibieron belimumab.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

Los medicamentos inmunomoduladores, incluyendo belimumab, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o cuando se continúa el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia maligna.

EFFECTOS SECUNDARIOS

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos está basado en los datos de seguridad de un estudio controlado con placebo de 52 semanas en el que 53 pacientes (de 6 a 17 años) con LES recibieron Belimumab (10 mg/kg por vía intravenosa en los Días 0, 14, 28, y después cada 28 días,

con sus tratamientos concomitantes). No se observaron nuevas señales de seguridad en la población pediátrica de 12 años y mayores ($n = 43$). Los datos de seguridad en niños menores de 12 años ($n = 10$) son limitados.

Infecciones:

- **Grupo de 5 a 11 años:** se notificaron infecciones en 8/10 pacientes que recibieron belimumab y 3/3 pacientes que recibieron placebo, y 1/10 pacientes que recibieron belimumab y 2/3 pacientes que recibieron placebo notificaron infecciones graves.
- **Grupo de 12 a 17 años:** se notificaron infecciones en 22/43 pacientes que recibieron belimumab y 25/37 pacientes que recibieron placebo, y 3/43 pacientes que recibieron belimumab y 3/37 pacientes que recibieron placebo notificaron infecciones graves. En la fase abierta de extensión hubo una infección mortal en un paciente en tratamiento con belimumab.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*.

La formación de algunas enzimas CYP450 se suprime por un aumento de los niveles de ciertas citoquinas durante la inflamación crónica. Se desconoce si belimumab pudiera ser un modulador indirecto de estas citoquinas. No se puede excluir un riesgo de reducción indirecta de la actividad del CYP por belimumab.

En el inicio o la suspensión de belimumab se debe realizar una monitorización de los pacientes tratados con sustratos de CYP con un estrecho índice terapéutico, donde la dosis se ajuste individualmente (por ejemplo, con warfarina).

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), sacarosa, polisorbato 80.

Conservación: conservar en nevera (entre 2 y 8 °C), no congelar. Proteger de la luz.

Caducidad: 3 años (36 meses).

Incompatibilidades: glucosa al 5%,

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 17/06/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT_11700001.html

-
- A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Pediatric LUpus Trial Of belimumab (PLUTO). Clinicaltrials.gov Identifier: NCT01649765
 - Brunner HI, Abud Mendoza C, Viola D, Calvo Penades I, Levy DM, Calderon Gallegos J. Efficacy and Safety of Intravenous Belimumab in Children with Systemic Lupus Erythematosus. ACR/ARHP Annual Meeting; 2018 October 19-24, Chicago, US, Abstract 286.

Fecha de actualización: junio de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).